



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11211694 A**(43) Date of publication of application: **06 . 08 . 99**

(51) Int. Cl.

G01N 27/447
D01D 5/34
G01N 30/56

(21) Application number: **10017105**(22) Date of filing: **29 . 01 . 98**(71) Applicant: **MORI YUICHI**(72) Inventor: **MORI YUICHI**
YOSHIOKA HIROSHI**(54) CAPILLARY AND ITS MANUFACTURE****(57) Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a capillary which is especially suitable for electrophoresis by a method wherein a polymer is spun at 100°C or lower, the outer wall of a hollow tubular capillary is formed and a core material is filled into the outer wall.

SOLUTION: A polymethyl methacrylate(PMMA) spinning undiluted solution having a stereocomplex formation capability is pushed out from a spinning pack. At this time, a medium solution, for electrophoresis, which contains a monomer such as acrylamine or the like, a cross-linking agent or the like is introduced into a

hollow fiber lumen. After that, a monomer solution is polymerized. A hydrogel is formed in the hollow fiber lumen. A hollow fiber is immersed in the medium solution for electrophoresis. A polymer solvent inside the lumen is replaced by the medium solution for electrophoresis so as to be dried quickly. A capillary composed of PMMA in which the medium solution for electrophoresis as a supporting polymer is filled into the lumen is manufactured. The spinning undiluted solution is prepared in such a way that PMMA comprising an Iso part and an Syn part is dissolved at a sol-gel temperature or higher, in a desired mixing ratio, into a stereocomplex solvent.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-211694

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月6日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

G 0 1 N 27/447

G 0 1 N 27/26

3 3 1 G

D 0 1 D 5/34

D 0 1 D 5/34

G 0 1 N 30/56

G 0 1 N 30/56

E

27/26

3 1 5 K

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号

特願平10-17105

(22) 出願日

平成10年(1998) 1月29日

(71) 出願人 395024506

森 有一

神奈川県横浜市金沢区釜利谷南 3-21-2
- 4

(72) 発明者 森 有一

神奈川県横浜市金沢区釜利谷南 3-21-2
- 4

(72) 発明者 吉岡 浩

神奈川県秦野市下落合11番- 1

(74) 代理人 弁理士 長谷川 芳樹 (外 6 名)

(54) 【発明の名称】 キャピラリーおよびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 所望の材料があらかじめ充填された複層構造
キャピラリーを均一な高品質で、しかも低コストで製造
する。

【解決手段】 高分子からなる中空管状の外壁を有する
キャピラリーの該外壁を、100℃以下の低い温度で紡
糸する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 高分子からなる中空管状の外壁を有するキャピラリーであって、該外壁の前記高分子が100℃以下の温度で紡糸されてなることを特徴とするキャピラリー。

【請求項2】 前記外壁が、乾式または湿式紡糸により形成されてなる請求項1記載のキャピラリー。

【請求項3】 前記高分子化合物が、疎水性の合成高分子である請求項1記載のキャピラリー。

【請求項4】 前記疎水性の合成高分子化合物がポリメ
10 チルメタクリレートである請求項1記載のキャピラリー。

【請求項5】 前記ポリメチルメタクリレートが、アイソタクチック部分とシンジオタクチック部分から成るステレオコンプレックスを形成している請求項4記載のキャピラリー。

【請求項6】 前記外壁に囲まれた中空部に、ポリマーまたはモノマーを含むコア材料が配置されてなる請求項1記載のキャピラリー。

【請求項7】 ポリマーまたはモノマーを含むコア材料
20 と、これを囲む外壁とを少なくとも有する複層構造キャピラリーであって、前記外壁の形成と実質的に同時に、該コア材料が該外壁内へ充填されてなることを特徴とする複層構造キャピラリー。

【請求項8】 高分子を乾式または湿式紡糸により中空管状の外壁に加工して、該外壁を有するキャピラリーを得ることを特徴とするキャピラリーの製造方法。

【請求項9】 前記高分子を紡糸して前記外壁を形成するに際し、ハイドロゲル形成性のモノマー、架橋剤および重合開始剤からなる混合物溶液を該外壁内の中空部に
30 導入し、該混合物溶液紡糸工程またはその後の工程で重合反応を行うことにより、ハイドロゲルが充填された複層構造キャピラリーを得る請求項8記載のキャピラリーの製造方法。

【請求項10】 前記高分子を紡糸して前記外壁を形成するに際し、高分子溶液を該外壁内の中空部に導入することにより、該高分子溶液が充填された複層構造キャピ
40 ラリーを得る請求項8記載のキャピラリーの製造方法。

【請求項11】 前記高分子がポリメチルメタクリレートである請求項8～10のいずれかに記載のキャピラリーの製造方法。

【請求項12】 前記ポリメチルメタクリレートのアイソタクチック部分とシンジオタクチック部分からなるステレオコンプレックスを形成させつつ、該ポリメチルメタクリレートからなる外壁を形成する請求項11記載のキャピラリーの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高分子からなる中空管状の外壁を有するキャピラリー、および該外壁内の中空部にポリマーまたはモノマーを含むコア材料が配置されてなる複層構造（ないし中空部充填）キャピラリーに関する。本発明のキャピラリーは、例えば、キャピラリー電気泳動法に好適に使用可能である。

【0002】

【従来の技術】電気泳動法は、汎用的な分離・精製手段たるクロマトグラフィー法等と同様に、古くから物質分離の有効な手段として利用されてきた。

【0003】近年では、特に、対流の問題を克服することによって、分離の理論段数を飛躍的に向上させたキャピラリーないし毛細管（例えば、内径が10～1,000μmのキャピラリー）を用いたキャピラリー電動泳動法が注目を集めている（これら対流、層流laminar flow、ないし栓流plug flow等の理論の詳細については、例えば、本田・寺部編「キャピラリー電気泳動 基礎と実際」第9頁、（1995年）講談社サイエンティフィクを参照することができる）。

【0004】このキャピラリー電動泳動法は、これに使用するキャピラリー自体の内径が小さく、分離・精製の対象たる試料の必要量が微量で、生体成分等の微量成分の分析などに好適であること、キャピラリーを通してのジュール熱の放出効率が良好であるため高電圧の印加が可能で、該高電圧の印加により分析時間を著しく短縮することができる等の多くの利点を有している。

【0005】上記のキャピラリー電気泳動法は、1）キャピラリー中に電解質溶液のみを充填して測定を行う方法と；2）電解質溶液および支持体を充填して測定を行う方法に大別される。

【0006】前者としては、移動界面電気泳動法、ゾーン電気泳動法、等速電気泳動法、等電点電気泳動法等が挙げられ、後者としては、キャピラリーゲル電気泳動法が挙げられる。

【0007】中でも、キャピラリーゲル電気泳動法は、キャピラリー中に高分子ハイドロゲル、または高分子水溶液を支持体（ないしコア）として充填したものを用いて、被測定試料の分離・精製を行う方法である。このキャピラリーゲル電気泳動法は、ハイドロゲルまたは高分子水溶液中に形成される高分子網目構造による分子ふるい効果によって、分子量の大きさにより物質分離を行うもので、理論段数が高い超高性能分析法であり、タンパク質、核酸等の分離に特に有効である。

【0008】近年では、特にヒトゲノムDNAの遺伝情報の解読のためのDNAの塩基配列の決定、DNAの変異を検出することによる遺伝子診断・鑑定等へのキャピラリーゲル電気泳動法の応用が急速に広まりつつある（前掲の「キャピラリー電気泳動 基礎と実際」第163頁以下を参照）。

50 【0009】しかしながら、従来のキャピラリーゲル電

電気泳動法には以下に記すような大きな問題点がある。

【0010】(キャピラリーの材質に関連する問題点) 従来より、キャピラリーの材質としては、ガラス、熔融石英、テフロン(ポリテトラフルオロエチレン)等の含フッ素炭化水素樹脂等が用いられてきた。これらのうち、ガラス、熔融石英等の材質からなるキャピラリーを用いた場合には、該キャピラリーの内壁が負帯電している、該内壁と電解質溶液間にゼータ電位に起因する電気二重層が形成される。このため、電気泳動のための印加電圧による電気浸透流が生じ、ハイドロゲルまたは高分子水溶液等の支持体が測定中にキャピラリー内を移動して、キャピラリーと支持体との間に間隙ができ、測定不能となる問題が生じる。

【0011】これを防ぐために、キャピラリー表面に活性基を導入し、高分子ハイドロゲルを共有結合によって固定化する方法(H. H. Yin, et al. J. High Resolut. Chromatogr., 13, 624, 1990)等が行われている。しかしながら、この工程が煩雑で手間がかかること、モノマー溶液からハイドロゲルに重合する際の体積減少によってゲル中に気泡が入ってしまうこと等、致命的な問題が発生する。またガラス、熔融石英等の材質からなるキャピラリーは非常に脆く、実際にはポリイミド樹脂等でこれらのキャピラリーを被覆した後に電気泳動に使用することが必要となっている。

【0012】他方、キャピラリー材質がテフロン等の含フッ素炭化水素樹脂の場合には、ガラス、熔融石英等と比較してゼータ電位が低く電気浸透流が生じにくいこと(K. D. Lukacs, et al., J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun., 8, 407, 1985)、および耐衝撃性に優れている等の利点を有するものの、透明性に問題があり、可視光、紫外線による分離・精製物の検出が困難となる。

【0013】(キャピラリー内の支持体に関する問題点) 従来より、電気泳動用のキャピラリー内支持体として最も一般的に用いられている支持体は、架橋ポリアクリルアミド・ハイドロゲルである。その他にも、セルロース誘導体、デキストラン、非架橋ポリアクリルアミド、アガロース等の高分子水溶液が支持体として用いられている。

【0014】しかしながら、架橋ポリアクリルアミド・ハイドロゲルを支持体として用いる際には、アクリルアミドモノマーおよび重合開始剤等をキャピラリー内に注入して熱、光等で重合し、架橋ポリアクリルアミドゲルを形成することが必要となるが、この際に、脱酸素、脱気泡の工程の煩雑さ、長時間の重合工程、および重合収縮によるゲル中での気泡の発生等の問題が避けがたい。

【0015】更に、支持体がゲルの場合には、キャピラリーから充填ゲルを抜き出すことは極めて困難であるため、実用的には、キャピラリー内のゲルには10回以上の繰り返し測定に耐えるレベルの安定性が要求されるこ

ととなる。

【0016】しかしながら、現状では、上記した電気浸透流によるゲルの移動、更にくり返し使用に基づくキャピラリー内壁およびゲル自身の汚れに起因して、実際には繰り返し使用は困難である。

【0017】一方、高分子水溶液を支持体として用いる際には、高粘度の高分子水溶液を非常に細い(10~100 μ m)キャピラリー内部に注入すること自体が非常に困難であるのみならず、高分子ハイドロゲルよりも電気浸透流による支持体の移動が大きく、支持体の安定性に欠けるという問題点が生ずる。

【0018】上述したように、キャピラリーゲル電気泳動は分離効率が高く、試料も少量で足り、且つ電気泳動時間が著しく短縮できるという大きな利点を有しているものの、機械的強度の乏しいキャピラリーの材質、繰り返し使用することができない支持体の不安定さ、支持体をキャピラリー内部に導入する工程の煩雑さ等、該キャピラリーゲル電気泳動をより効率的に活用するための、いわゆる「ソフト技術」の開発が著しく遅れている。

【0019】したがって、例えばヒトゲノムDNAの遺伝子情報を解読するために必要な、莫大な量のDNA塩基配列の決定を迅速に行うために、上記キャピラリーを数十本並べて、同時に複数個のDNA試料を測定出来るマルチタイプのDNA解析装置が開発されている(H. Kambara, et al., Nature, 361, 565, 1993)ものの、キャピラリーと支持体に関する上記の問題点が解決されない限り、キャピラリーゲル電気泳動法のメリットが十分に生かされているとは言い難い。

【0020】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上述したような従来のキャピラリー材質および/又は支持体に関連する問題点を解消した(単層)キャピラリーないし複層構造キャピラリーを提供することにある。

【0021】本発明の他の目的は、電気泳動用キャピラリーとして特に好適に使用可能なキャピラリーないし複層構造キャピラリーを提供することにある。

【0022】本発明の更に他の目的は、キャピラリー材質に関して、従来のキャピラリー材質の大きな電気浸透流、低い機械的強度、および含フッ素炭化水素樹脂等の低い光学的透明性等を改良したキャピラリーないし複層構造キャピラリーを提供することにある。

【0023】本発明の更に他の目的は、コア(例えば、電気泳動用支持体)材料のキャピラリー内への導入および/又は重合に長時間の煩雑な工程を必須としない複層構造キャピラリーを提供することにある。

【0024】本発明の更に他の目的は、キャピラリー内壁とコア(例えば、電気泳動用ゲル)本体間の空隙の発生を防止するために、複雑なキャピラリー内壁へのコーティング操作を必須としない複層構造キャピラリーを提供することにある。

【0025】本発明の更に他の目的は、コア材料が高粘度の高分子水溶液（例えば、電気泳動用高分子水溶液）の場合であっても、該高分子水溶液のキャピラリー内への導入が容易な複層構造キャピラリーを提供することにある。

【0026】本発明の更に他の目的は、あらかじめ支持体が充填されてなるキャピラリー調製の手間を大幅に省き、分離能を安定化するのみならず、低コストとして一回限りの使い捨てにすることを可能とした複層構造キャピラリーを提供することにある。

【0027】

【課題を解決するための手段】本発明者らは鋭意研究の結果、高分子を、100℃以下の温度で紡糸（例えば、乾式または湿式紡糸法により）して中空管状のキャピラリー外壁を形成することが、上述した従来技術の問題点を解決するために極めて有利であることを見出した。

【0028】本発明者らは上記知見に基づいて更に研究を進めた結果、ポリマーまたはモノマーからなるコア材料の中空管状キャピラリー外壁内への充填を、該外壁の形成と実質的に同時に行って複層構造キャピラリーを形成することが、上述した従来の複層構造キャピラリーの問題点を解決するために極めて有利であることを見出した。

【0029】本発明の（単層）キャピラリーは上記知見に基づくものであり、より詳しくは、高分子からなる中空管状の外壁を有するキャピラリーであって、該外壁の前記高分子が100℃以下の温度で紡糸されてなることを特徴とするものである。

【0030】本発明によれば、更に、ポリマーまたはモノマーを含むコア材料と、これを囲む外壁とを少なくとも有する複層構造キャピラリーであって、前記外壁の形成と実質的に同時に、該コア材料が該外壁内へ充填されてなることを特徴とする複層構造キャピラリーが提供される。

【0031】本発明によれば、更に、高分子を乾式または湿式紡糸により中空管状の外壁に加工して、該外壁を有するキャピラリーを得ることを特徴とするキャピラリーの製造方法が提供される。

【0032】

【発明の実施の形態】以下、必要に応じて図面を参照しつつ本発明を更に具体的に説明する。以下の記載において量比を表す「部」および「%」は、特に断らない限り重量基準とする。

【0033】（紡糸可能なキャピラリー材質）本発明においては、100℃以下（好ましくは95℃以下）の温度で紡糸することが可能なキャピラリー材質を用いる。

【0034】このような紡糸は、例えば、乾式または湿式紡糸により行うことが可能である。本発明においては、このように、キャピラリー外壁内（内腔）に配置されるべき「コア材料」たるモノマー溶液または高分子溶

液が、安定にキャピラリー内腔に導入できる温度で紡糸を実施することができる。

【0035】合成高分子化合物の紡糸法として、従来より最も汎く用いられているのは熔融紡糸法である。しかし、本発明の主要な態様である、キャピラリーの内腔に泳動支持体である高分子ハイドロゲルを与えるモノマー溶液等を充填し紡糸工程中またはその後の工程で重合を行う方法、または、高分子溶液を充填しながら紡糸を行う方法に於いては、該合成高分子化合物の融点より高温で実施される熔融紡糸法は適用できない。

【0036】従来より、ポリビニルアルコール、ポリメチルメタクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリアクリロニトリル、レーヨン等の合成高分子化合物繊維が、工業的に乾式または湿式防止法によって生産されてきた。その他にも、一般に熔融紡糸法によって生産されているナイロン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン繊維も原理的には乾式または湿式紡糸の適用が可能であるが、これらの材料の場合には、熔融紡糸法と比較して性能および製造コストの面で著しく劣るとされて来た。

【0037】（キャピラリー材質）本発明においては、100℃以下の温度で紡糸することが可能である限り、該キャピラリー（外壁）を構成する材質は特に制限されない。コア材料が高分子溶液またはハイドロゲルである態様においては、該材料は疎水性であることが好ましい。

【0038】本発明のキャピラリーを電気泳動用キャピラリーとして使用する態様においては、キャピラリー材質としては、疎水性であり、かつ機械的物性が良いことと、微量分離成分を高感度で検出・定量するための優れた光学的透明性（即ち、紫外・可視部の透明性）が良好なものが好適に使用可能である。このような点からは、合成高分子化合物の中で最も光学的透明性に優れ、非晶性の構造を有するポリメチルメタクリレートが特に好適に使用可能である。

【0039】ポリメチルメタクリレートは、ガラス転移温度が高く、硬くかつ剛性に富んでおり、しかも成形性、加工性にも優れており、電気泳動用キャピラリーとして使用する態様において特に好適な特性を有している。

【0040】（乾式または湿式紡糸法）乾式または湿式紡糸法は、いずれも、高分子化合物を溶媒に溶解し紡糸原液として、これを口金を通じて押し出すことにより紡糸する方法である。

【0041】乾式法の場合には、加熱気体中で紡糸原液の溶媒を蒸発させ、高分子を繊維状に固化させる。他方、湿式法の場合には、高分子が溶解せず、しかも紡糸原液の溶媒と相容性のある凝固溶液中で、溶媒と凝固溶液とを置換することにより、高分子を繊維状に固化させる。

【0042】本発明における中空繊維であるキャピラリーを、乾式または湿式紡糸法で作製する場合には、無腔の繊維を作製する口金の代わりに、中空繊維を作製する口金（即ち口金孔内に中空細管を有する環状オリフィスからなる口金）を用いて、無腔の繊維の場合と同様の方法で実施することが可能である。

【0043】しかしながら、中空繊維を作製するには、紡糸原液を該環状オリフィスから押し出すと同時に、該口金孔内に設置された中空細管を通して、気体または液体を該中空繊維内腔に連続的かつ定量的に押し出し、内腔を維持して紡糸する必要がある、無腔の繊維を作製するより、はるかに困難である。

【0044】従来より、主として湿式紡糸法によりレーヨン、酢酸セルロース、ポリアクリロニトリル、エチレン/ビニルアルコール共重合体 (EVAL)、ポリスルホン、ポリアミド、ポリメチルメタクリレート等の高分子化合物の中空繊維が、人工透析用の中空糸膜として工業生産されている。

【0045】（ポリメチルメタクリレート製キャピラリー）本発明において、特に好適に用いられる方法は、（例えば、ポリメチルメタクリレート製の）キャピラリーを乾式または湿式紡糸法によって作製する方法である。しかし上記したように、中空繊維の製造は無腔の繊維の製造と比較して格段に困難であるため、下記に示すような製造法で実施することが好ましい。

【0046】（ステレオコンプレックス）本発明においては、より良好な中空繊維の紡糸性という点からは、立体規則性としてアイソタクチック (Iso) 部分を有するポリメチルメタクリレートと、シンジオタクチック (Syn) 部分を有するポリメチルメタクリレートとからなるステレオコンプレックス現象を利用して、ポリメチルメタクリレート製キャピラリーを製造することが好ましい。本発明のキャピラリーが「ステレオコンプレックス」であることは、例えば、核磁気共鳴 (NMR) スペクトル測定により好適に確認することが可能である。より具体的には、本発明において「ステレオコンプレックス」ポリメチルメタクリレートは、2%~50%（更には10%~30%）の Iso 部分を有することが好ましい。

【0047】上記した Iso 部分と Syn 部分とは、同一ポリメチルメタクリレート分子内に存在していても良く、異なるポリメチルメタクリレート分子に存在しても良い。ポリメチルメタクリレートの Iso 部分と Syn 部分は、特定の溶媒中でステレオコンプレックスを形成し、ゲル化することが知られている。該ステレオコンプレックスゲルは明確なゾル-ゲル転移温度を有しており、該ゾル-ゲル転移温度より低温ではゲル状態で、該ゾル-ゲル転移温度より高温ではゾル状態であり、温度に対して可逆的である (W. H. Watanabe, et al J. Phys. Chem., 65, 896, 1961)。

【0048】（ステレオコンプレックスの形成方法）上記のステレオコンプレックスを形成するためには、核磁気共鳴 (NMR) スペクトル測定から得られる Iso 部分、Syn 部分およびヘテロタクチック部分の含有量を triad (ポリマー分子鎖中の連続した3個のモノマー単位の立体規則性) で表し、それぞれ I, S, H とすると、 $0.1 < I/S < 10$ および $I+S > H$ の条件を満足することが必須である。

【0049】上記ステレオコンプレックスを形成する際に使用すべき溶媒としては、ジメチルホルムアミド、アセトン、アセチルイソブチレート、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、メチルメタクリレートモノマー、トルエン、ベンゼン、ジオキサン等、およびこれらの混合溶媒から適宜選択して使用することが可能である。

【0050】ステレオコンプレックスを利用した選択透過性を有する含水ポリメチルメタクリレート中空繊維および、その製造方法が特許出願（特開昭49-108320号）されている。該特許出願に於いては、先ず上記ステレオコンプレックス形成溶媒の中で水と相溶性のある溶媒中に、Iso 部分と Syn 部分を有するポリメチルメタクリレートを該ステレオコンプレックスのゾル-ゲル転移温度より高温で溶解し、紡糸原液を作製する。次いで、口金孔内に中空細管を有する環状オリフィスから、該紡糸原液を該ステレオコンプレックスのゾル-ゲル転移温度より高温で押し出しすると同時に、口金孔内の中空細管を用いて気体または液体を中空繊維の内腔に連続的に導入する。

【0051】該環状オリフィスから押し出された紡糸原液を直ちに冷却することによってステレオコンプレックスを形成させ、ゲル化した中空繊維を水を必須成分とする凝固浴中に導入し、紡糸溶媒を水に置換することによって透明性の高い含水ポリメチルメタクリレート中空繊維を得る技術が開示されている。

【0052】本発明のキャピラリーの好適な一態様たるポリメチルメタクリレートから成るキャピラリーは、該特許に開示された技術によって作製された含水ポリメチルメタクリレート中空繊維を乾燥することによって作製することも可能である。この場合は、コア材料（例えば、高分子ハイドロゲルまたは高分子水溶液等の電気泳動用支持体）を該ポリメチルメタクリレート中空繊維内に充填する際、従来公知の方法で行わなければならない、前にも述べたように支持体の充填操作の煩雑さ等のいくつかの難点を有する。

【0053】一方、本発明の、より好ましい他の方法は、ステレオコンプレックス形成能を有するポリメチルメタクリレート紡糸原液を口金から押し出す際に、該口金に設置された中空細管を用いて、該中空繊維内腔に電気泳動用支持体の高分子ハイドロゲルを与えるアクリルアミド等のモノマー、架橋剤および重合開始剤を含有す

る電気泳動用媒体溶液を導入し、紡糸工程またはその後の工程で、該モノマー溶液を重合し、高分子ハイドロゲルをポリメチルメタクリレート中空繊維の内腔に形成させる方法である。

【0054】また重合性モノマーのかわりに、電気泳動用支持体である高分子化合物の電気泳動用媒体溶液を、該中空細管を通じてポリメチルメタクリレート中空繊維の内腔に導入しながら紡糸することも可能である。

【0055】電気泳動用支持体を与える重合性モノマー溶液、または高分子溶液のキャピラリー内腔への導入は、一定の吐出量でギアポンプ等を用いて行うことが可能である。

【0056】上記の「支持体を充填したポリメチルメタクリレートからなるキャピラリー」を作製する場合には、紡糸原液を口金から押し出した後、直ちに冷却してステレオコンプレックスを形成させ、加熱気体中で紡糸溶媒を蒸発させる乾式紡糸法が湿式紡糸法よりも好適である。更にまた紡糸原液の溶媒として、ステレオコンプレックス形成能があり水と非相溶の溶媒、例えば、トルエン、四塩化炭素、ベンゼンまたはその混合溶媒を選択する方法が、該中空繊維内腔に導入する電気泳動用支持体の水溶液と溶け合わないという点で好適である。

【0057】しかし、電気泳動用支持体として、高分子溶液を中空繊維内腔に導入する場合は、重合性モノマーを導入して重合する場合と異なり、特開昭59-108320号に開示された湿式紡糸法が適用できる。即ち、内腔に電気泳動用支持体としての高分子溶液が充填された含水ポリメチルメタクリレート中空繊維を湿式紡糸法により製造した後、該中空繊維を電気泳動用媒体中に浸漬し、物質透過性を有する含水ポリメチルメタクリレート中空繊維壁を通じて内腔の高分子溶媒を電気泳動用媒体に置換することが可能であり、その後、該中空繊維を急速に乾燥することにより、ポリメチルメタクリレート中空繊維壁中の水分のみを蒸発させ支持体高分子の電気泳動用媒体溶液を内腔に充填した、ポリメチルメタクリレートから成るキャピラリーを作製することが可能である。

【0058】ここで、ステレオコンプレックスのゾルゲル転移温度は、Iso, Syn部分の混合割合、ステレオコンプレックス形成溶媒の種類、ポリマー濃度等によって制御することができ、適宜選択することが可能である。また、形成されたステレオコンプレックスゲルの機械的強度はIso, Syn部分の混合割合、ステレオコンプレックス形成溶媒の種類、ポリマー濃度、ポリマーの平均分子量、および温度等によって制御可能であり、適宜選択できる。

【0059】紡糸原液の調製は、IsoおよびSyn部分を有するポリメチルメタクリレートをステレオコンプレックスを形成する混合割合で、ステレオコンプレックス溶媒中に該ゾルゲル温度以上で溶解することによ

て行うことが可能である。

【0060】該紡糸原液のポリメチルメタクリレート濃度は、約5〜50重量%（更には、約10〜30重量%）であることが好ましい。該紡糸原液の粘度は、紡糸温度で100ポイズ以上5000ポイズ以下（更には500ポイズ以上2000ポイズ以下）の範囲であることが好ましい。この際の「粘度」測定方法の詳細に関しては、文献（例えば、田所宏行ら編、近代工業化学19、第273頁、落球粘度計、朝倉書店、1966年）を参照することができる。

【0061】また紡糸温度は、良好な紡糸性という点からは、該紡糸原液のステレオコンプレックスのゾルゲル転移温度よりも5℃以上、好ましくは10℃以上高い温度であることが好ましい。また、ポリメチルメタクリレートからなるキャピラリーの外径、内径、壁厚等の形状は、紡糸原液中のポリメチルメタクリレート濃度、口金の環状オリフィスの内径および外径、紡糸原液の吐出量、ローラによる巻き取り速度等によって適宜制御することができる。

【0062】以上、ステレオコンプレックスを利用したポリメチルメタクリレート製キャピラリーの製造方法を主として述べてきた。前記したように、中空繊維の紡糸は無腔繊維の紡糸よりも格段に困難であり、口金から押し出された直後に冷却することによってゲル化する、即ち、固化するステレオコンプレックスの性質が中空繊維形性に大きく寄与している。本発明においては、良好な紡糸性という点からは、上記ステレオコンプレックス形成を利用してキャピラリーを形成することが好ましいが、もちろん、本発明においてステレオコンプレックス形成を利用することなく、乾式または湿式紡糸法によってキャピラリーを製造することも可能である。

【0063】(Iso, Syn部分を有するポリメチルメタクリレート) Iso, Syn部分を有するポリメチルメタクリレート合成はそれぞれ、従来公知の重合法によって行うことが可能である。特にIso部分を多く含有するポリメチルメタクリレートの重合法としては、グリニヤ触媒等を用いたイオン重合法が、またSyn部分を多く含有するポリメチルメタクリレートの重合法としては低温ラジカル重合法がそれぞれ好適に用いられる。

【0064】本発明に好適に使用可能なポリメチルメタクリレートはメチルメタクリレート単独重合体に限定されることなく、ステレオコンプレックス形成能が維持される限りメチルメタクリレート以外のモノマーとの共重合体も使用することが出来る。

【0065】(支持体としての高分子ハイドロゲルおよび高分子水溶液) 高分子ハイドロゲルとして最も一般的に用いられているものは、架橋ポリアクリルアミド・ハイドロゲルであり、従来公知の重合法によって合成することができる。

【0066】キャピラリーゲル電気泳動の性能は、主として架橋ポリアクリルアミドゲルの物性によって決まり、重合時のモノマー濃度およびメチレンビスアクリルアミド等の架橋剤濃度を適宜、選択することによって制御することができる。

【0067】一方、高分子水溶液に用いられる高分子としては、セルロース誘導体、デキストラン、非架橋ポリアクリルアミド、アガロース等、従来公知の高分子が使用可能であり、分子ふるいとしての性能は、主として該高分子の分子量および濃度によって決まる。一方、電気泳動用溶媒としては、従来公知の電解質水溶液が使用可能である。

【0068】（キャピラリーのモジュール化）本発明の紡糸法で得られる高分子（例えば、ポリメチルメタクリレート等）からなるキャピラリーは、連続的にローラー上に規則正しく並列に巻き取ることが可能であり、粘着テープまたは接着剤等を用いて、所定の長さを有する複数のキャピラリーが規則正しく平面上に並んだシートを作製することが可能である。このようにキャピラリーを複数本並べてなる「マルチタイプ」のキャピラリーゲルは、複数個の試料を同時に測定できる電気泳動法に効果的に応用が可能である。

【0069】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明する。

【0070】

【実施例】実施例1

温度 -78°C で開始剤として $t\text{-BuMgBr}$ （モノマー重量に対して約2%）を用いてメチルメタクリレート・モノマーをイオン重合することによって得られたIso部分を多く含有するポリメチルメタクリレート（ $I=94\%$ 、 $H=6\%$ ；重量平均分子量、約150万）50gと、低温（ 0°C ）で開始剤として、クメンヒドロキシペルオキシドとFe塩を用いてメチルメタクリレート・モノマーをラジカル重合することによって得られたSyn部分を多く含有するポリメチルメタクリレート（ $I=10\%$ 、 $H=35\%$ 、 $S=55\%$ ； M_w =約70万）250gとを、1200gのジメチルスルホキシドに 100°C で攪拌下に溶解して、ポリメチルメタクリレート濃度が約20重量%の紡糸原液を作製した。

【0071】上記で得た紡糸原液は、約 70°C 以下でステレオコンプレックスを形成しゲル化することが観察された。該紡糸原液の粘度は、 90°C で約1000ポイズであった。

【0072】別に、上記紡糸原液から作成されるべき中空繊維内腔に充填する液として、0.5重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（シグマ社製）のジメチルスルホキシド溶液を作製した。

【0073】本実施例で使用した紡糸装置は通常の溶液紡糸法で使用するもので、原液槽および口金装置部分は熱媒によって加温および保温が可能なものであった。

本実施例で使用した口金は、口金孔内の中空細管と外径2mm内径0.5mmの環状オリフィスから成っている。

【0074】上記で得た濃度が約20重量%のポリメチルメタクリレート紡糸原液を 90°C で脱気した後に、ギヤポンプによって上記紡糸装置の環状オリフィスから約2.5ml/分の吐出量で押し出すと同時に、口金孔腔内の中空細管を通じて、上記で得た0.5重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースのジメチルスルホキシド溶液を該中空繊維の内腔にギヤポンプによって導入した。

【0075】口金から押し出された中空繊維を約 10°C に冷却した空気によって冷却し、ステレオコンプレックスを形成させてゲル化し、口金下約2mの場所に -5°C に冷却した25%のジメチルスルホキシド水溶液からなる凝固槽に導入し、凝固槽中のローラーに巻き取った（湿式紡糸法）。中空繊維の巻き取り速度は約10m/minであった。

【0076】次いで、上記によりローラーに巻き取った中空繊維を、室温で電気泳動用媒体である2mmのエチレンジアミンテトラアセティックアシッド（EDTA）、および $0.5\mu\text{g/ml}$ のエチジウムブロマイドを含有する89mMのトリス-ホウ酸水溶液中に1日間（24時間）浸漬して、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの溶媒であるジメチルスルホキシドを上記の電気泳動用媒体で置換した後、空気中で一昼夜、風乾することにより、電気泳動用支持体が充填されたポリメチルメタクリレート製キャピラリーを作製した。上記の工程で得られたポリメチルメタクリレート製キャピラリーの外径は、約 $350\mu\text{m}$ 、内径は約 $100\mu\text{m}$ であった。

【0077】実施例2

実施例1で用いたIso部分を多く含むポリメチルメタクリレートとSyn部分を多く含むポリメチルメタクリレートとを1:5の割合（重量比）でトルエン中に 100°C で溶解して、ポリメチルメタクリレート濃度が約20重量%の紡糸原液を作製した。該紡糸原液は約 70°C 以下でステレオコンプレックスを形成しゲル化することが観察された。該紡糸原液の粘度は 90°C で約850ポイズであった。

【0078】別に、上記紡糸原液から作成されるべき中空繊維内腔に充填する液として、7Mの尿素を含有する89mMのトリス-ホウ酸水溶液中に、5重量%のアクリルアミドモノマー、0.15重量%のメチレンビスアクリルアミドおよび0.01重量%の過硫酸アンモニウムをそれぞれ加えた溶液を作製した。

【0079】上記のポリメチルメタクリレート紡糸原液を約 90°C で脱気した後、ギヤポンプを用いて実施例1で用いた紡糸装置の口金から押し出すと同時に、口金孔内の中空細管を通じて該中空繊維内腔に上記のアクリルアミドモノマー、架橋剤および重合開始剤の電気泳動用

媒体溶液をギアポンプによって導入した。

【0080】口金から押し出された紡糸原液を約10℃に冷却した空気によって冷却し、ステレオコンプレックスを形成させた後、約50℃の加熱空気中を通過させ、紡糸溶媒であるトルエンを蒸発させ固化させローラーに巻き取った。中空繊維の巻き取り速度は約12m/minであった。

【0081】次に、上記によりローラーに巻き取った中空繊維を、約60℃で数時間（約6時間）放置して、該中空繊維内腔のアクリルアミドモノマーを重合させることによって、該内腔に配置された、架橋ポリアクリルアミド・ハイドログルからなる支持体を得た。上記の工程で得られたポリメチルメタクリレート製キャピラリーの外径は約330μm、内径は約110μmであった。

【0082】実施例3

実施例1で作製した支持体が充填されたポリメチルメタクリレート製キャピラリーを、キャピラリー電気泳動装置（Perkin Elmer ABI Prism 310 Genetic Analyzer）に装着した。このキャピラリー電気泳動装置を用い、サンプルとしてDNA分子量マーカー（ΦX174

DNAの制限酵素HaeIII 消化物、ニツポンジーン社製）を用いて、25℃で印加電圧200V/cmで30分間電気泳動させた。上記の電気泳動後、蛍光検出によって、上記DNA分子量マーカーの分離パターン（A）を得た。

【0083】上記とは別に、実施例1で用いた0.5重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースを、実施例1で用いた電気泳動用媒体（ジメチルスルホキシド）に溶解して作製した電気泳動用支持体を、市販の溶融シリカ製キャピラリー（内径75μm、外径375μm、J & W Scientific社製）に充填することによって作製した電気泳動用の充填キャピラリーを用いた以外は上記と同様の方法により、電気泳動により分離し、蛍光検出して、上記DNA分子量マーカーの分離パターン（B）を得た。

【0084】上記2種類の電気泳動より得られたDNA分子量マーカーの分離パターン（A）および（B）は、相互に極めて類似したものであった。

【0085】実施例4

実施例2で作製し支持体が充填されたポリメチルメタクリレート製キャピラリーを、キャピラリー電気泳動装置（Perkin Elmer ABI Prism 310 Genetic Analyzer）に装着した。

【0086】分離用サンプルとして、塩基配列が既知のDNA（M13mp18；Applied Biosystems-Perkin Elmer社製）をテンプレートとし、R110、R6G、TAMRA、ROXの蛍光試薬（これらの試薬は全てApplied Biosystems-Perkin Elmer社製）でラベルされたプライマーを用いてサイクルシーケンシング反応を行ったもの（該反応に用いた試薬は全てApplied Biosyste

ms-Perkin Elmer社製）を用いて25℃で200V/cmで30分間泳動させた。ここで用いた「サイクルシーケンシング反応」の詳細については、例えば、文献（馬場嘉信、分析化学、44、883、1995）を参照することができる。

【0087】上記電気泳動後のDNAサンプルを実施例3と同様に蛍光検出して、該DNAサンプルの分離パターンを得た。

【0088】上記とは別に、実施例2で用いたアクリルアミドモノマーの電気泳動用媒体溶液を、実施例3で用いた市販の溶融シリカ製キャピラリーに充填し、60℃で数時間放置することによって架橋ポリアクリルアミド・ハイドログルが充填された電気泳動用キャピラリーを作製した。このようにして得た電気泳動用キャピラリーを用いた以外は、上記方法と同様の条件で電気泳動および蛍光検出を行い、上記DNAの分離パターン（D）を得た。

【0089】上記2種類の方法により得られたDNAサンプルの分離パターン（C）および（D）は、相互の類似性が良好であった。

【0090】

【発明の効果】上述したように本発明によれば、高分子からなる中空管状の外壁を有するキャピラリーであって、該外壁の前記高分子が100℃以下の温度で紡糸されてなることを特徴とするキャピラリーが提供される。

【0091】本発明によれば、更に、ポリマーまたはモノマーを含むコア材料と、これを囲む外壁とを少なくとも有する複層構造キャピラリーであって、前記外壁の形成と実質的に同時に、該コア材料が該外壁内へ充填されてなることを特徴とする複層構造キャピラリーが提供される。

【0092】本発明によれば、更に、高分子を乾式または湿式紡糸により中空管状の外壁に加工して、該外壁を有するキャピラリーを得ることを特徴とするキャピラリーの製造方法が提供される。

【0093】本発明のキャピラリー材質は、該キャピラリー外壁を構成する前記高分子が100℃以下の低い温度で紡糸（例えば、乾式または湿式紡糸）することが可能な高分子化合物から成っている。したがって、該高分子を紡糸してキャピラリーを連続的に作製するに際して、必要に応じて、該キャピラリー内腔に他の材料（例えば、電気泳動用支持体）を充填して、複層構造キャピラリーを得ることが可能となる。

【0094】即ち、本発明によれば、連続紡糸法により所望の材料があらかじめ充填された複層構造キャピラリーを均一な高品質で、しかも低コストで製造することが可能となり、従来のキャピラリー内腔への泳動支持体を充填するという複雑な工程が必須でなくなるのみならず、キャピラリー部分を1回限りの使い捨てにすることが可能となる。

【0095】本発明の複層構造キャピラリーを、例えば、電気泳動用のキャピラリーとして用いた場合には、従来のキャピラリーゲル電気泳動の問題点である大きな電気浸透流、低い機械的強度、泳動用支持体の低い安定性等を著しく改善することが可能となる。

【0096】更に、本発明の複層構造キャピラリーを、例えば、電気泳動用キャピラリーとして用いた場合には、電気泳動用支持体を充填してなる低コストのキャピラリーであって、かつ1回限りの使い捨てにすることが可能な電気泳動用キャピラリーとなる。

* 10

* 【0097】このようなキャピラリーを電気泳動用を使用することにより、電気泳動用キャピラリーの調製操作の労力・手間を大幅に削減し、例えば、ヒトゲノムDNAの遺伝情報の解読のためのDNA塩基配列の決定、DNAの変異を検出することによる遺伝子診断、鑑定などを低コストで、迅速に行うことが可能となる。

【0098】本発明のキャピラリーは、その特性（均一性、高品質、低コスト等）を活かして、電気泳動以外の用途、例えば、高パフォーマンスクロマトグラフィー（HPLC）等にも好適に使用可能である。